

1. A kutatások legfontosabb célja a tumorgenezis és a szomatosztatin (SS) hatásmechanizmusának vizsgálata volt humán hypophysis adenomákban

Az agyalapi tumorok általában jóindulatú adenomák, így feltehetően kialakulásukhoz a carcinomáknál kevesebb lépésre van szükség, ezért a tumorgenezis talán könnyebben vizsgálható. A kutatási periódus alatt több, a tumorgenezis folyamatát különböző aspektusból vizsgáló kutatásban vettünk részt.

1.1. Új jelátviteli rendszereket kerestünk protein array módszerrel. Humán hypophysistumorok fehérjeexpresszióját hasonlítottuk össze az ép hypophysisével új, valamint a tumorgenezisben vélelmezhetően szerepet játszó fehérjék identifikálása céljából. Az összesen 316 fehérjéből 116-ot korábban nem írtak le. A legnagyobb változást mutató fehérjék közül 4 olyat (hősokk protein 110, B2 bradykinin receptor, C-terminal Src kináz, annexin II) választottunk további részletes vizsgálatra (real-time PCR, immunhisztokémia és western blot), amelyeknek a tumorgenezisben potenciális jelentősége van. (*Endocr Relat Cancer* 15:1099-1114, 2008)

1.2. Az Extracelluláris szignal-Regulált Kináz (ERK1/2) kóros szabályozási útvonalának számos carcinoma tumorgenezisében van szerepe. Korábban kimutatták, hogy a Mitogén Aktivált Protein Kináz (MAPK)-B-Raf kináz hypophysis adenomákban fokozottan expresszálódik, míg az SS-analógok alul szabályozzák a MAPK útvonalat. 50 hypophysist (16 NFPA, 6 GHoma, 6 PRLoma, 6 ACTHoma és 16 autopsia során nyert ép hypophysis) vizsgálva megállapítottuk, hogy hypophysis adenomákban a B-raf over-expresszió kapcsolatos az ERK1/2 foszforilációjának fokozódásával. Miután korábban a sejtsztódás szabályozásában fontos B-Raf és Akt emelkedett expresszióját és túlműködését regisztráltuk hypophysis adenomákban, ezt követően e jelátviteli útvonalak downstream komponenseit analizáltuk. Előzetes eredmények alapján emelkedett pSer217/221, MEK1/2 és pThr183 ERK1/2 értékeket észleltünk, míg a phospho/total mTOR, TSC2 és p70S6K nem változott. (*ENEA* 2008, absztrakt; *Endocr Relat Cancer* 16:1329-1338, 2009)

1.3. Az RNS kötő fehérje, az IMP3 expresszió általában korrelál különböző tumorok agresszivitásával és a csökkent túléléssel. Analizáltuk az IMP3 expressziót ép hypophysisben, illetve ACTH- termelő adenomában és carcinomában. Megállapítottuk, hogy az IMP3 mind a normális, mind a neoplasiás hypophysisben hasonló mértékben expresszálódik. (*Endocr Pathol* 21:25-31, 2010).

1.4. A családi halmozódást mutató hypophysis adenomák a MEN-1, a Carney komplex és a familiáris izolált hypophysisadenoma (FIPA). A közelmúltban felismerésre került FIPA új irányba terelte az agyalapi mirigy kutatást. A FIPA autoszomális dominánsan öröklődő megbetegedés, inkomplett penetranciát mutat. Jellemzője, hogy az agyalapi mirigy adenomája mellett nem jelentkezik más jellegzetes tumor. FIPA-ban szenvedő családok 20-30%-ában mutatható ki az aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP), egy feltételezhetően tumorsuppresszor gén mutációja, míg a családok nagyobb részénél a betegséget okozó gén még nem ismert. Az AIP gén mutációja esetén a családok fenotípusa eltér a mutációt nem hordozó családokétól, mert ezekben a betegség fiatalabb életkorban jelentkezik, leggyakrabban szomatotrop vagy laktotrop adenoma fejlődik ki, agresszív viselkedésű, nagyobb méretű és kevésbé reagál SS-analóg kezelésre. Az AIP gén csírasejtes mutációja ritkán sporadikus esetekben is kimutatható, elsősorban a gyermek- vagy serdülőkorban diagnosztizált acromegaliás esetekben. Tekintettel a betegség öröklődő jellegére, a családtagok genetikai és klinikai szűrvizsgálata az esetleges tumor jelenlétének mielőbbi felismerését és kezelését teszi lehetővé. Munkacsoportunk által Magyarországon elsőként észlelt család, majd az országban felismerésre került további 3 család genetikai és klinikai jellemzőit analizáltuk. Miután az AIP gén mutációval rendelkező acromegaliás betegeknek az SS-analóg kezelés kevésbé hatékony, feltételezhető, hogy szerepe lehet az SS jelátviteli útvonalban. Az AIP fehérje számos interakciós partnerét is figyelembe véve az AIP-mutáció

több lehetséges mechanizmuson keresztül vezethet tumorgenezishez. Humán hypophysisadenomák *in vitro* octreotide és pegvisomant kezelése során vizsgáltuk az AIP génexpressziót az eredménytelen kezelés lehetséges hátterének tisztázására, valamint kedvezőbb terápiás lehetőség feltárása céljából. Ez irányú vizsgálataink a közeljövőben befejeződnek (*Orv Hetil, Dénes J et al, 152:722-730, 2011; ICE/ECE 2012, absztrakt, GRS 2012, absztrakt, ill. további publikáció előkészítése folyamatban van*).

1.5. Elsőként publikáltunk a sellába metasztatizáló szerotonin- és bombezin immunpozitív atípusos bronchialis carcinoid tumort. Az eset kapcsán áttekintettük az irodalmat - a ritkán előforduló- sella régióba áttétet adó neuroendokrin daganatokról (*Pituitary 2012*)

1.6. Hypophysis adenomát utánzó, a sellaris régióban igen ritkán kialakuló melanomáról számoltunk be. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy a sellatájéki laesiok elkülönítő diagnózisakor a primer melanoma lehetőségét is számba kell venni. (*Neuropathology 2012*)

1.7. Az igen ritkán előforduló hypophysis carcinomák patogenezisében tisztázatlan, hogy ezek a daganatok *de novo* fejlődnek ki, vagy adenomából képződnek. Egy fiatal nőbeteg esetét ismertetjük, akinél a betegség 14 éves lefolyása során 8-szor történt hypophysis műtét, 3-szor külső irradáció, kétszer 90Y-DOTATOC kezelés, valamint bilaterális adrenalectomia. A beteg végül a mellékvese maradványa által előidézett kontrollálhatatlan hypercortisolismus és metasztatikus betegség (a hypophysis ACTH szekretáló Crooke sejtes carcinómája) következtében elhunyt. Valamennyi hozzáférhető sebési minta és az autopsia során nyert minták igen alapos morfológiai vizsgálatra (hisztológiai festések, elektronmikroszkópos analízis...) kerültek. Az eredeti kérdésre vizsgálatunk alapján nem adható egyértelmű válasz. (*Eur J Clin Invest, közlésre beküldve*)

1.8. Korábban *in vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a széles receptorspektrumú SOM 230 az octreotidhoz hasonlóan befolyásolja a hypophysis tumornövekedést a p27, MAPK útvonalon különböző humán hormontermelő hypophysis tumorokban. Kísérletünkben humán SS-receptor altípusokat expresszáló egér AtT20 kortikotrop sejtmodelljeiben a SOM 230 hatékonyabbnak bizonyult az octreotidnál. A ligand a hatását az SS 5-ös receptoron fejti ki, hosszantartó hatása a receptorhoz való nagyobb kötési affinitással, valamint a ligand-receptor internalizáció hiányával magyarázható. Mindamellet a SOM230 féléletideje hosszabb, mint az octreotidé. Mivel a humán kortikotrop adenomák elsősorban 5-ös típusú SS-receptort expresszálnak, jogosan várhatjuk, hogy klinikai alkalmazásuk ebben a megbetegedésben kedvező lesz (*J Clin Endocrinol Metab 94:4342-4350, 2009*). (Megjegyzés: a szert az EMA a közelmúltban regisztrálta ACTH-t termelő hypophysis daganatok kezelésére)

2. Acromegalia: kórismézés és kezelés. GH dopping

2.1. Acromegáliában az életkilátásokat a cardiovascularis szövődmények jelentősen rontják. Felvetődött annak lehetősége is, hogy maga az SS-analóg terápia is ronthat bizonyos cardialis funkciókat. A tanulmányba bevont 225 beteg analízise alapján megállapítottuk, hogy az egyéves SS-analóg kezelés során a billentyű regurgitáció incidenciája nem növekedett, az a legtöbb esetben fiziológiás jellegű vagy enyhefokú volt. Ebben a vonatkozásban nem volt különbség a különböző SS-analógok (octreotide, lanreotide) között. (*J Clin Endocrinol Metab 93:2243-2248, 2008*).

2.2 Hazánkban elsőként adott növekedéshormonreceptor-antagonista -pegvisomant- kapcsán áttekintettük a kezelés alkalmazásának lehetőségeit acromegáliában (*MEAT 2008, absztrakt; Orv Hetil, Ubina E et al, 152:703-708, 2011*)

2.3. Tanulmányoztuk az SS-analóg lanreotide hosszú távú hatásosságát acromegáliában. A szer hatékonynak bizonyult a betegek GH- és IGF-I hiperszekeréciójának kontrollálásában gyors hatáskezddel. (*Pituitary 13:18-28, 2010*)

2.4. Az elmúlt években az acromegalia komplex kezelésében bekövetkezett újabb lehetőségek számbavétele alapján foglaltuk össze az acromegalia korszerű kezelését, kezelési algoritmust is „átadva” az olvasónak (*Orv Hetil 151:1384-1390, 2010*).

2.5. Az acromegalia gyógyulásának megítélését illetően a konszenzus kritériumok jelentősen változtak. A nemzetközi ajánlásokat vetettük egybe, figyelembe véve a hazai lehetőségeket (*Orv Hetil, Kovács GL et al, 152:703-708, 2011*)

2.6. A napjainkban különösen aktuális GH doppingszerként való alkalmazásának különböző aspektusait tekintettük át. (*Magy Belorv Arch, közlésre elfogadva*)

3. Súlyos felnőttkori növekedési hormon (GH) hiány

3.1. Multicentrikus vizsgálatban analizáltuk kezeletlen GH hiányos betegekben a metabolikus szindróma prevalenciáját. Az igen magas gyakoriság (46%) – amely az életkorral, a betegség fennállásának időtartamával és a testtömeg index-szel volt összefüggésben – hozzájárul a GH-hiányos betegekben észlelt cardiovascularis mortalitás és morbiditás fokozott kockázatához. (*Eur J Endocrinol 2011*)

3.2. Multicentrikus vizsgálatban elemeztük a diabetes mellitus incidenciáját GH hiányos betegek GH pótló kezelése során. Megállapítottuk, hogy ezekben a betegekben a diabetes mellitus incidenciája magasabb, mint a referencia populációban. Azoknál a betegeknél, akiknél a diabetes kifejlődött, idősebbek voltak, magasabb volt a testtömeg indexük, derékkörfogatuk, triglicerid koncentrációjuk, vérnyomásuk és alacsonyabb a HDL-koleszterin szintjük azokhoz képest, akiknél nem fejlődött ki diabetes. (*Diabetes Care, 2012*)

3.3. Multicentrikus tanulmány során vizsgáltuk a diabetes mellitus prevalenciáját 6050 felnőttkori GH hiányos betegekben a hormonpótló kezelés megkezdése előtt. A betegség prevalenciáját emelkedettnek találtuk, ami elsősorban a testtömeg index-szel és életkorral volt kapcsolatos (*Clin Endocrinol, közlésre beküldve*).

3.4. A hasonló biológiai hatású produktumok lejárt szabadalmú biogógyszerészeti termékek másolatai. Kérdéses, hogy az eredeti készítmények minőség, hatékonyság és tolerabilitás tekintetében kicserélhetőek-e biohasonló szerekkel. Munkánkban arra a konklúzióra jutottunk, hogy a már regisztrált rhGH biohasonló produktumok tartós hatékonyságát, tolerabilitását még nem bizonyították valamennyi indikációban olyan mértékben, mint ahogy ez megtörtént korábban a referencia szerek vonatkozásában. (*CMRO 2010*)

3.5. Egy fázis II. vizsgálat alapján számoltunk be egy heti egyszer adandó, módosított GH molekulát (MOD-4023) tartalmazó készítmény terápiás alkalmazásának tapasztalatairól. (*ENDO 2012, absztrakt*).

4. Koponyasérüléshez társuló hypopituitarismus

Korábban multicentrikus vizsgálatban nagyszámú betegen a traumás agysérülés által előidézett felnőttkori GH hiányt elemeztük (Casanueva FF, Leal A, Koltowska-Haggström M, Jonsson P, Góth M Traumatic brain injury as a relevant cause of growth hormone deficiency in adults. *Arch Phys Med Rehab* 86:463-468, 2005). Munkánkban a traumás agysérülés által okozott hypopituitarismusról az elmúlt években felhalmozódott új ismereteket foglaltuk össze. (*Orv Hetil 2012*)

5. Endocannabinoidok szerepe a prolaktin (PRL) szekréció szabályozásában

Korábbi kísérletek bizonyították, hogy az endocannabinoidok hatással vannak a PRL elválasztás szabályozására. A reguláció további tisztázására a PRL elválasztást a reverz hemolitikus plak assay (RHPA) alkalmazásával mértük cannabinoid 1 (CB1) receptor gén hiányos egereken. Hím egerekben kétszer annyi volt a laktotrop sejtek aránya a CB1 KO állatokban, mint a vad típusúakban. Dopamin kezelést követően a PRL termelő sejtek aránya

csak hím CB1 KO állatokban csökkent. Eredményeink azt mutatták, hogy a CB1 receptornak hím egerekben van jelentős hatása. (*ENDO 2010, absztrakt, J Neuroendocrinol; közlésre elküldve, OTKA szám feltüntetve*)

6. Adiponektinek vizsgálata hypercortisolismus, illetve fokozott kalória-bevitel által okozott elhízott betegek abdominális zsírszövetében

Irodalmi adatok szerint Cushing-szindrómában megváltozik az energiaháztartásban is fontos szerepet játszó adiponektinek szekréciója. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk Cushing-szindrómás, illetve egyszerű elhízásban szenvedő betegek abdominális zsírszövetéből 11 különböző gén expresszióját. A mérések befejeződtek. Különbségeket észleltünk, pl. az angiotensinogen gén szignifikánsan magasabb expressziót mutatott a Cushingos zsírmintákban. (*Az eredmények alapján a kéziratot közlésre előkészítjük: Zsippai A, Hubina E, Igaz P, Góth M; az OTKA számot feltüntetjük*)